

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/674800

LAWYERS' AND MERCHANTS' TRANSLATION BUREAU, INC.

Legal, Financial, Scientific, Technical and Patent Translations

11 BROADWAY

NEW YORK, NY 10004

526 Rec'd PCT/PTO 06 NOV 2000



Certificate of Accuracy

TRANSLATION

From German into English

STATE OF NEW YORK }
COUNTY OF NEW YORK } s.s.:

On this day personally appeared before me
who, after being duly sworn, deposes and states: Elisabeth A. Lucas

That he is a translator of the German and English languages by profession and
as such connected with the **LAWYERS' & MERCHANTS' TRANSLATION
BUREAU;**

That he is thoroughly conversant with these languages;

That he has carefully made the attached translation from the original document
written in the German language; and

That the attached translation is a true and correct English version of such original,
to the best of his knowledge and belief.

**SUBSCRIBED AND SWORN TO BEFORE ME
THIS**

OCT 20 2000

Susan Tapley

Susan Tapley
Notary Public, State of New York
No. 01TA4999804

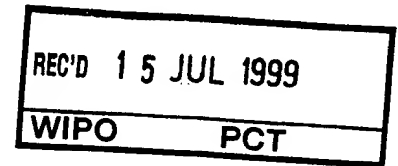
Qualified in Queens County
Certificate filed in New York County
and Kings County
Commission Expires July 27, 2002

Elisabeth A. Lucas

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP 99 / 3029

Bescheinigung

Die HEXAL AG in Holzkirchen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Candesartan"

am 6. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 L, A 61 K und A 61 M der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 7. Juni 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Hiebing

Aktenzeichen: 198 20 151.6

11 1205 99

Unser Zeichen: HXDECA

Neue deutsche Patentanmeldung

HEXAL AG, Industriestr. 25, 83602 Holzkirchen

05. Mai 1998

Transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Candesartan

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze.

Candesartan (2-Ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-benzimidazol-7-carbonsäure) ist ein hoch spezifischer, nicht peptidischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es besitzt eine hohe Spezifität für den AT₁-Rezeptor, eine starke Affinität an den AT₁-Rezeptor und eine lange Bindungsdauer und somit eine lange Wirksamkeit. Candesartan wird hauptsächlich zur Behandlung von essentieller Hypertonie (nicht organbedingter Bluthochdruck), Herzerkrankungen, Schlaganfällen, Nephritis (EP-0459136 B1) und linksventrikulärer Hypertrophie verwendet.

Bei der oralen Verabreichung wird der Ester (Candesartancilexetil) von Candesartan und 1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)-ethanol als „Prodrug“ verwendet (EP-0459136 B1), um die für die Magenpassage nötige Stabilität zu gewährleisten und somit die Bioverfügbarkeit zu erhöhen (Kubo, K.; Kohara, Y. and co-workers; J. of Medicinal Chemistry; 36(16)2343-2349/1993). Dieser Ester wird im Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse vollständig in seine Wirkform Candesartan überführt, welches um 30% aktiver ist als der Ester. Candesartan wird dann weitläufig im Gewebe und in den Blutgefäßen verteilt. Die Eliminierung von Candesartan aus den Blutgefäßwänden erfolgt wesentlich langsamer als aus dem Plasma, wodurch die langanhaltende Wirkung hervorgerufen wird. Candesartan wird teilweise in der Leber weiter metabolisiert zu inaktiven Metaboliten. Candesartan und seine Metaboliten

werden dann nach der Leber- Gallen- Passage über den Kot und Urin ausgeschieden. Die im Darm abgespaltene Esterseitenkette vom Candesartancilexetil wird hauptsächlich als Cyclohexanol absorbiert und im Gewebe verteilt. In der Leber findet dann der Abbau zu Cyclohexandiol, Cyclohexantriol und anderen Abbauprodukten statt. Die orale therapeutisch wirksame Tagesdosis liegt bei 4-16 mg Candesartancilexetil bzw. 3-12 mg Candesartan. Die Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt dabei nur 14%. Der maximale therapeutische Effekt wird bei oraler Einnahme nach 4 Wochen erreicht, da durch das langsame Besetzen der Rezeptoren eine allmähliche Blutdrucksenkung erfolgt.

Bisher erfolgt die Verabreichung von Candesartancilexetil ausschließlich oral oder intravenös. Da Candesartan während der Magenpassage durch die Magensäure abgebaut wird, muß der Wirkstoff entweder verestert oder eine aufwendige Darreichungsform wie z.B. eine magensaftresistente Beschichtung geschaffen werden. Dadurch entstehen zusätzliche Kosten sowohl für die Maschinen und Arbeitskräfte als auch für das zusätzlich benötigte Material.

Bei der oralen Applikation von Wirkstoffen ist die Bioverfügbarkeit häufig unbefriedigend. In diesem Fall beträgt sie nur 14%.. Die hepatische Metabolisierung des Wirkstoffes bei der ersten Leberpassage kann zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen und toxischen Nebenprodukten sowie zur Verminderung der Wirkung führen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein transdermales System für die systemische Verabreichung von Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Estern oder Salze bereitzustellen, wobei die Nachteile bisher angewandter oraler oder intravenöser Verabreichungsformen vermieden werden sollen. Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Candesartan oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze mittels eines transdermalen therapeutischen Systems in der Art und Weise verabreicht werden kann, daß ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel erzielt wird. Durch die Möglichkeit der Verwendung des Wirkstoffes Candesartan oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze, die direkt systemisch zur Wirkung gelangen, kann die Bioverfügbarkeit beträchtlich erhöht und die Höhe der Dosierung stark gesenkt werden. Die Belastung des Organismus und die Beeinträchtigung der Leber durch die Metabolisierung kann somit wesentlich verringert werden. Durch die Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems wird eine gesteuerte , kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglicht, so daß hohe Blutplasmaschwankungen vermieden und ein konstanter Blutplasmaspiegel auch über

mehrere Tage hinweg garantiert werden kann. Die optimale Wirkung des Wirkstoffes wird so bequem und zuverlässig erreicht. Der maximale therapeutische Effekt wird schon nach 3 Wochen erreicht.

Ebenfalls als Vorteil ist die einfache und bequeme Anwendung von Pflastern im Vergleich zur oralen oder intravenösen Darreichung zu sehen. Da das System extern appliziert wird, kann es ohne Wechsel sehr lange auf diese Weise seine ihm zugedachte Funktion erfüllen. Dies ist mit oralen Systemen schlechterdings unmöglich, da sie durch die Verdauungstätigkeit nach längstens einem Tag den Organismus verlassen. Zudem ist es für den Patienten einfacher und angenehmer anstatt 1 Mal pro Tag eine Tablette einnehmen zu müssen, nur 1-2 Mal pro Woche an die Medikamenteneinnahme denken zu müssen.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze gelöst, insbesondere durch Candesartan, Candesartancilexetil. Als mögliche Salze von Candesartan kommen vor allem Alkalisalze sowie das Ammoniumsalz in Frage wie z.B. das Kalium-, Natrium-, Lithium- und Ammoniumsalz.

Candesartan oder einer seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff kann ferner in Kombination mit weiteren bekannten Wirkstoffen vor allem Diuretika und Ca-Antagonisten angewendet werden, z.B. Hydrochlorothiazid (HCTZ) oder Amlodipin. Diese Wirkstoffe bewirken einen additiven antihypertensiven Effekt.

Als Permeationsförderer lassen sich ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpanthenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclisch Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester; natürliches Vitamin E (α - Tocopherol); synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E-Derivate, insbesondere Ethanol, α - Tocopherol oder Isopropylmyristat verwenden.

Das transdermale therapeutische System dieser Erfindung kann ein Pflaster darstellen. Bei diesem Pflaster kann es sich um ein Matrix- oder Membransystem handeln, welches eine



undurchlässige Deckschicht und eine abziehbare Schutzschicht aufweist. Als Bestandteil der undurchlässigen Deckschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung in Betracht.

Dieses transdermale therapeutische System kann in Form eines Matrixpflasters vorliegen.

Das Matrixpflaster besteht aus einer undurchlässigen Deckschicht, aus einer oder mehreren den Wirkstoff oder einer seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen und/ oder Permeationsförderer und/ oder Aminosäuren enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht oder einer Matrixschicht, die mit einem Haftkleber beschichtet ist und einer abziehbaren Schutzschicht. Bei dem in der Matrix enthaltenen Wirkstoff handelt es sich um Candesartan oder um dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder dessen Salz, sowie bei der Kombination zudem um weitere Wirkstoffe wie Ca- Antagonisten oder Diuretika z.B. Amlodipin oder HCTZ.

Für die Matrix werden die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat, wie sie im Stand der Technik vorgesehen werden, verwendet. Als Kleber kann Polydimethylsiloxan, Polyacrylat mit C_4 - C_{10} Alkylalkoholestern, amminrestistentes Silikon in Trichlorofluoroethan und Polyisobutylen/ Mineralöl verwendet werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung stellt ein Membransystem dar. Dieses besteht aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer Reservoirschicht, einer semipermeablen Membran, einer fakultativen Haftklebeschicht und einer abziehbaren Schutzschicht. Das Reservoir enthält Candesartan oder einen seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze, gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/ oder Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/ oder übliche Membransystem- bzw. Reservoirpflaster- Hilfsmittel. Das Reservoir bzw. die Reservoirschicht liegt zwischen der Deckschicht und der Membran. Als Gelbildner können bei Bedarf Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose,



Carboxyvinylpolymer, Natrium- Plyoxilat, Carboxymethylcellulose oder ein Gemisch aus diesen verwendet werden.

Die Membran, die üblicherweise aus inerten Polymeren, insbesondere auf Basis von Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon, besteht, kann je nach Porengröße eine die Wirkstofffreisetzung kontrollierende Wirkung haben.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1 (Matrix- Pflaster)

Es werden 11,1 g Candesartancilexetil in 75 g Aceton reinst gelöst und mit 8 g Copherol F1300 versetzt. Die klare Lösung wird zu 169 g eines ca. 36%igen Acrylat- Copolymeren (Duro- Tak 387-2353, Nat. Starch & Chemical B.V.) gegeben und gerührt. Die homogene Lösung wird auf einer silikonisierten Polyesterfolie (z.B. 75 μm) oder auf silikonisiertem Papier ausgestrichen und bei 35 °C bis 85 °C getrocknet, so daß ein Matrix- Trockengewicht von $80 \pm 10\%$ g/m² erhalten wird. Auf die Matrixseite wird anschließend die abziehbare Schutzschicht (z.B. Polyester 15 μm) kaschiert.

Es werden TTS mit einer Fläche von 20 cm² ausgestanzt.

Ein Pflaster dieser Größe enthält 16 mg Candesartan und 16 mg α -Tocopherol.

Beispiel 2 (Reservoir- Pflaster) (siehe Zeichnung)

Zuerst werden 138,4 g Candesartancilexetil in 861,6 g einer Mischung aus Ethanol abs. 65% (V/G), Copherol F1300 10% (V/G) und Hydroxypropylcellulose 1% (V/G) unter Rühren gelöst. Diese Mischung stellt die Verumlösung für das Reservoir dar. Mit $400 \pm 5\%$ mg der Verumlösung wird das Reservoir gefüllt.

Das transdermale therapeutische System (siehe Zeichnung) besteht zum einen aus der fakultativen Klebeschicht, die den Klebering bildet. Auf diese Schicht wird eine heißsiegelfähige, undurchlässige Deckschicht aufgebracht. Auf der der Haut zugewandten Seite wird das Reservoir auf der Deckschicht befestigt und mit einer mikroporösen EVA-

6 11.05.99

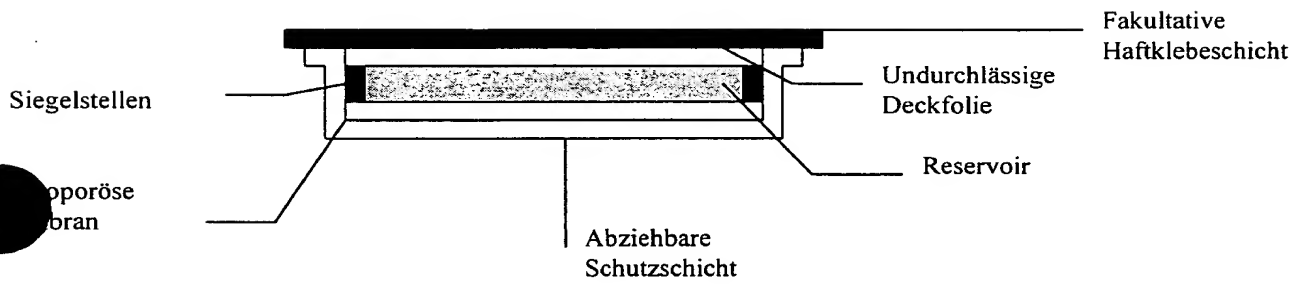
Membran (Cotran 9702, 3M) abgeschlossen. Als abziehbare Schutzschicht dient eine silikonisierte PET- Folie.

Ein Pflaster enthält also:

Candesartancilexetil	55,36 mg (entsprechend 40 mg Candesartan)
Copherol F1300	40 mg
Ethanol abs.	300,64 mg
Hydroxypropylcellulose	4 mg

11.12.08.99

Zeichnung:



11.05.99

Unser Zeichen: HXDECA

Neue deutsche Patentanmeldung

HEXAL AG

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartan als Wirkstoff.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartancilexetil als Wirkstoff.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Ammonium- und/oder Alkalisalze von Candesartan als Wirkstoff.
5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, gekennzeichnet durch Candesartan oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff in Kombination mit weiteren Wirkstoffen.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren Wirkstoff, der die Candesartan- Wirkung verstärkt, insbesondere Diuretika und/oder Ca- Antagonisten.
7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5 oder 6, gekennzeichnet durch Hydrochlorothiazid (HCTZ) oder Amlolidin und/ oder pharmazeutisch unbedenkliche Derivate derselben, Metabolite derselben und/ oder pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Pflasters mit einer undurchlässigen Deckschicht und einer abziehbaren Schutzschicht, insbesondere in Form eines Matrixsystems.
9. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Pflasters mit einer undurchlässigen Deckschicht und einer abziehbaren Schutzschicht, insbesondere in Form eines Membransystems.

10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8 oder 9, gekennzeichnet durch eine Deckschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen, gegebenenfalls jeweils metallisiert oder pigmentiert.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8 oder 9, gekennzeichnet durch eine abziehbare Schutzschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung.
12. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Matrixsystem mit
 - einer undurchlässigen Deckschicht,
 - einer oder mehreren wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrixschicht(en) oder einer oder mehreren wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en), die mit einem Haftkleber beschichtet sind,
 - einer abziehbaren Schutzschicht und
 - Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.
13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch eine Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat.
14. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Membransystem mit
 - einer undurchlässigen Deckschicht,
 - einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht,
 - einer mikroporösen oder semipermeablen Membran,
 - einer fakultativen Haftklebeschicht,
 - Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.
15. Transdermales therapeutisches System nach 14, gekennzeichnet durch Emulgatoren, Verdickungsmittel und/ oder weitere Membransystem- Hilfsmittel.
16. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 14 oder 15, gekennzeichnet durch Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxyvinylpolymer,

10 12.06.99

Natrium- Plyoxlat, Carboxymethylcellulose oder ein Gemisch aus diesen als Verdickungsmittel.

17. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 14 bis 16, gekennzeichnet durch eine Membran auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon.
18. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Permeationsförderer, insbesondere ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpanthenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E; und/ oder Vitamin E- Derivate.

N 12 06 99

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze.